(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro





(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 27. Juli 2000 (27.07.2000)

**PCT** 

# (10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 00/43505 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12N 9/64, C07K 14/47, 16/40, A61K 38/48, 48/00, 39/395, G01N 33/53, C12Q 1/68, C12N 5/10

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP00/00390

(22) Internationales Anmeldedatum:

19. Januar 2000 (19.01.2000)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

 199 02 550.9
 22. Januar 1999 (22.01.1999)
 DE

 199 25 946.1
 8. Juni 1999 (08.06.1999)
 DE

 199 29 115.2
 24. Juni 1999 (24.06.1999)
 DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MEMOREC MEDICAL MOLECULAR RESEARCH COLOGNE STOFFEL GMBH [DE/DE]: Stöckheimer Weg 1, D-50829 Köln (DE).

(71) Anmelder und

72) Erfinder: HOFMANN, Kay [DE/DE]; Ehrenfeldgürtel 139, D-50823 Köln (DE).

(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Von Kreisler Selting Werner. Postfach 10 22 41, D-50462 Köln (DE). (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht:

mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 29. November 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PROTEASE

(54) Bezeichnung: PROTEASE MIT ZWEI ASPARTATRESTEN IN DER KATALYTISCH AKTIVEN STRUKTUR

(57) Abstract: The invention relates to protease with two aspartate radicals in a catalytically active structure, a first aspartate radical being in a sequence  $X_1GX_2GD$  and a second aspartate radical being in a sequence  $X_3X_4DX_5$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  and  $X_5$  being selected independently of each other from the following: Ala, Val, Leu, Met and Ile: and  $X_4$  being an aromatic amino acid. The sequences  $X_1GX_2GD$  and  $X_3X_4DX_5$  lie in a transmembrane region.

(57) Zusammenfassung: Protease mit zwei Aspartatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Aspartatrest in einem Motiv  $X_1GX_2GD$  liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv  $X_3X_4DX_5$  liegt, wobei  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  und  $X_5$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und  $X_4$  eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive  $X_1GX_2GD$  und  $X_2X_4DX_5$  in einer Transmembranregion liegen.



# INTERNA DNAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
1PC 7 C12N9/64 C07K14/47

A61K39/395

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

G01N33/53

C07K16/40 C12Q1/68

A61K38/48 C12N5/10

A61K48/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

#### B. FIELDS SEARCHED

 $\begin{array}{ll} \mbox{Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)} \\ \mbox{IPC 7} & \mbox{C12N} & \mbox{C07K} & \mbox{A61K} & \mbox{G01N} & \mbox{C12Q} \\ \end{array}$ 

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE, SCISEARCH, BIOTECHNOLOGY ABS, STRAND, GENSEQ, EMBL

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages Relevant to claim No.		
X	DATABASE GENEMBL [Online] 1 August 1998 (1998-08-01) LAMERDIN ET AL: "FOS39554_1" XP002141740 Accession No. 060365	1-4,6-8		
X	W0 98 40404 A (GENETICS INST) 17 September 1998 (1998-09-17) page 7, line 9 -page 8, line 34 page 24, line 5 -page 25, line page 51, line 22-27 page 58, line 16-19 page 61, line 33,34 clone bk291_3 (SEQ ID NO:7)	1-4,6-9		
X Furti	her documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed in annex.		
	ategories of cited documents :			
"A" docume consid "E" earlier o	ent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance document but published on or after the international	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  "X" document of particular relevance; the claimed invention		
which citation "O" docume other r "P" docume	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another n or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or	cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  "&" document member of the same patent family		
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report		
26 January 2001		1 5. 3. 01		
Name and n	nailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2	Authorized officer		
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.	ALCONADA RODRIG A		

11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

onal Application No PCT/EP 00/00390

Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
WO 98 33916 A (GENETICS INST) 6 August 1998 (1998-08-06) page 14, line 5 -page 15, line 24 page 25, line 5 -page 26, line 2 page 36, line 23-25 page 48, line 18-30 page 55, line 16-19 Clone CS752_3 (SEQ ID NO:16)	1,3,4, 6-9
DATABASE GENEMBL [Online] 8 August 1996 (1996-08-08) HILLIER ET AL.: "zc51b02.r1 Soares senescentr fibroblasts NbHSF Homo sapiens cDNA clone IMAGE:325803" XP002157596 Accession A037159	1-4,6,8
WO 99 43693 A (FLORENCE KIMBERLY; HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); ROSEN CRAIG A () 2 September 1999 (1999-09-02) page 27, line 15 -page 29, line 21 page 66 page 80, line 32 -page 81, line 31 SEQ ID NOs: 1,62,106	1-4,6-8
WO 99 03990 A (FLORENCE KIMBERLY A ;HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); FENG PING (US) 28 January 1999 (1999-01-28) page 24, line 5-35 page 110, line 12-22 gene 21 SEQ ID NOs: 31, 103	1-4,6,8,
WO 99 33873 A (ONO PHARMACEUTICAL CO; SHIBAYAMA SHIRO (JP); TADA HIDEAKI (JP); FU) 8 July 1999 (1999-07-08)  -& EP 1 043 333 A (ONO PHARMACEUTICAL CO. LTD) 11 October 2000 (2000-10-11) paragraph [0073] paragraph [0092] paragraphs [0121]-[0124]	1-4,6,8,
WO 00 17222 A (ENDRESS GREGORY A ;HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); NI JIAN (US); R) 30 March 2000 (2000-03-30) page 71, line 28 -page 75, line 11 page 114, line 11-13 page 178, line 15-27 SEQ ID NOS:25,128	1-4,6,8,
	WO 98 33916 A (GENETICS INST) 6 August 1998 (1998-08-06) page 14, line 5 -page 15, line 24 page 25, line 5 -page 26, line 2 page 36, line 23-25 page 48, line 18-30 page 55, line 16-19 Clone CS752_3 (SEQ ID NO:16)  DATABASE GENEMBL [Online] 8 August 1996 (1996-08-08) HILLIER ET AL.: "zc5lb02.rl Soares senescentr fibroblasts NbHSF Homo sapiens cDNA clone IMAGE:325803" XP002157596 Accession A037159  WO 99 43693 A (FLORENCE KIMBERLY; HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); ROSEN CRAIG A () 2 September 1999 (1999-09-02) page 27, line 15 -page 29, line 21 page 66 page 80, line 32 -page 81, line 31 SEQ ID NOS: 1,62,106  WO 99 03990 A (FLORENCE KIMBERLY A; HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); FENG PING (US) 28 January 1999 (1999-01-28) page 24, line 5-35 page 110, line 12-22 gene 21 SEQ ID NOS: 31, 103  WO 99 33873 A (ONO PHARMACEUTICAL CO ;SHIBAYAMA SHIRO (JP); TADA HIDEAKI (JP); FU) 8 July 1999 (1999-07-08) -& EP 1 043 333 A (ONO PHARMACEUTICAL CO. LTD) 11 October 2000 (2000-10-11) paragraph [0073] paragraph [0073] paragraph [0073] paragraphs [0121]-[0124]  WO 00 17222 A (ENDRESS GREGORY A; HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); NI JIAN (US); R) 30 March 2000 (2000-03-30) page 71, line 28 -page 75, line 11 page 114, line 11-13 page 178, line 15-27



International application No PCT/EP 00/00390

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)				
This inte	mational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:				
1. • 🔀	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:				
	Although claim nos. 9-12 relate to a method for treating the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.				
2.	Claims Nos.: 5, 13 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:				
	See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210				
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).				
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)				
This Inte	ernational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:				
	see supplemental sheet				
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.				
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.				
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:				
	1-4, 6-12				
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:				
Remari	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  No protest accompanied the payment of additional search fees.				



International application No.

EP 00/00390

The International Searching Authority has established that this international application contains multiple (groups of) inventions as follows:

1. Claim nos.: 1-4, 6-12 (in part)

Protein with two aspartate radicals in a catalytically active structure, a first aspartate radical lying in a motif X1GX2D and a second aspartate radical lying in a motif X3X4DX5, X1, X2, X3 and X5 being selected independently of each other from the following: Ala, Val, Leu, Met and Ile and X4 being an aromatic amino acid and the motifs X1GX2D and X3X4DX5 lying in a transmembrane region. Said protein has the sequence PALX6YX7V in which X6 and X7 are any amino acids and has the sequence SEQ ID NO:1; nucleic acid coding for a protein of this type, having the sequence SEQ ID NO:9; antibody against said protein; method for identifying inhibitors of the protein; medicaments or diagnostic agents containing the protein, the nucleic acid or an antibody and the use thereof for diagnosing or treating diseases whose cause is associated with the splitting of the amyloid precursor protein or with a defective breakdown of hydrophobic signal peptides or with the accumulation of unfolded proteins in the endoplasmatic reticulum or for influencing the presentation of hydrophobic peptides with histocompatability complex molecules; a cell line which does not contain the inventive protein or the corresponding nucleic acid.

2. Claim nos.: 1-4, 6-12 (in part)

As per 1 but restricted to a protein which is coded by the polynucleotide sequence SEQ ID NO:10 and which contains the polypeptide sequence SEQ ID NO:2.

3. Claim nos.: 1-4, 6-12 (in part)

As per 1 but restricted to a protein which is coded by the polynucleotide sequence SEQ ID NO:11 and which contains the polypeptide sequence SEQ ID NO:3.

4. Claim nos.: 1-4, 6-12 (in part)

As per 1 but restricted to a protein which is coded by the polynucleotide sequence SEQ ID NO:12 and which contains the polypeptide sequence SEQ ID NO:4.

5. Claim nos.: 1-4, 6-12 (in part)

As per 1 but restricted to a protein which is coded by the polynucleotide sequence SEQ ID NO:13 and which contains the polypeptide sequence SEQ ID NO:5.

6. Claim nos.: 1-4, 6-12 (in part)

As per 1 but restricted to a protein which is coded by the polynucleotide sequence SEQ ID NO:14 and which contains the polypeptide sequence SEQ ID NO:6.

7. Claim nos.: 1-4, 6-12 (in part)

As per 1 but restricted to a protein which is coded by the polynucleotide sequence SEQ ID NO:15 and which contains the polypeptide sequence SEQ ID NO:7.

8. Claim nos.: 1-4, 6-12 (in part)

As per 1 but restricted to a protein which is coded by the polynucleotide sequence SEQ ID NO:16 and which contains the polypeptide sequence SEQ ID NO:8.



International application No. EP 00/00390

9. Claim nos.: 1-4, 6-12 (in part)

As per 1 but restricted to a protein which is coded by the polynucleotide sequence SEQ ID NO:17 and which contains the polypeptide sequence SEQ ID NO:18.

10. Claim nos.: 1-4, 6-12 (in part)

As per 1 but restricted to a protein which is coded by the polynucleotide sequence SEQ ID NO:20 and which contains the polypeptide sequence SEQ ID NO:19





International application No. EP 00/00390

Continued from field I.2

Claim nos.: 5, 13

Claim no. 5 relates to an antagonist/inhibitor of the polypeptide without giving a technical description thereof. Neither are such compounds defined in the description. The scope of protection of this claim is therefore unclear and imprecise and its subject matter is not sufficiently disclosed and supported (PCT Art. 6). No search could be carried out for such a purely speculative claim whose formulation only describes the desired result.

Patent claim no. 13 relates to a disproportionately large number of possible compounds of which only a small number are supported by the description within the meaning of PCT Art. 6 and/or can be considered disclosed within the meaning of PCT Art. 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the necessary disclosure to the extent that a meaningful search covering the entire scope of protection sought seems impossible. The search was therefore not directed at this patent claim.

The applicant is advised that patent claims relating to inventions for which no international search has been produced cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to cases where the applicant presents new patent claims in the course of the PCT Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

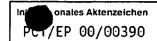
Information on patent family members

100	onal Application No	
PCT	/EP 00/00390	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9840404 A	17-09-1998	AU 6546898 A EP 0970109 A	29-09-1998 12-01-2000
WO 9833916 A	06-08-1998	US 5965397 A AU 6050898 A EP 1012273 A	12-10-1999 25-08-1998 28-06-2000
WO 9943693 A	02-09-1999	AU 2783899 A EP 1056760 A	15-09-1999 06-12-2000
WO 9903990 A	28-01-1999	AU 8404598 A EP 1027430 A AU 8571198 A EP 1012260 A WO 9903982 A	10-02-1999 16-08-2000 10-02-1999 28-06-2000 28-01-1999
WO 9933873 A	08-07-1999	JP 11187882 A EP 1043333 A	13-07-1999 11-10-2000
WO 0017222 A	30-03-2000	AU 5928899 A	10-04-2000

### INTERNATIONALER





A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES 1 PK 7 C12N9/64 C07K14/47

A61K39/395

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

G01N33/53

C07K16/40 C12Q1/68

A61K38/48 C12N5/10

A61K48/00

Betr. Anspruch Nr.

1-4,6-8

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

### B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Kategorie°

Χ

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

DATABASE GENEMBL [Online]

IPK 7 C12N C07K A61K G01N C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE, SCISEARCH, BIOTECHNOLOGY ABS, STRAND, GENSEQ, EMBL

^	1. August 1998 (1998-08-01) LAMERDIN ET AL: "F0S39554_1" XP002141740 Accession No. 060365	1-4,0-0
Х	WO 98 40404 A (GENETICS INST) 17. September 1998 (1998-09-17) Seite 7, Zeile 9 -Seite 8, Zeile Seite 24, Zeile 5 -Seite 25, Zei Seite 51, Zeile 22-27 Seite 58, Zeile 16-19 Seite 61, Zeile 33,34 clone bk291_3 (SEQ ID NO:7)	
	tere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie
° Besondere "A" Veröffe aber n	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : ntlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, icht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen	"T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatun oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegende
Anme "L" Veröffe- scheir ander- soll oc- ausge "O" Veröffe- eine B- "P" Veröffe	ldedatum veröffentlicht worden ist ntlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- ien zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie	Theorie ängegeben ist  "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindt kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden  "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindt kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist  "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
	Abschlusses der internationalen Recherche  6. Januar 2001	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  7 5 3 01
Name und f	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter

11

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

to ionales Aktenzeichen
PCT/EP 00/00390

Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommende	en Teile Betr. Anspruch Nr.
WO 98 33916 A (GENETICS INST) 6. August 1998 (1998-08-06) Seite 14, Zeile 5 -Seite 15, Zeile 24 Seite 25, Zeile 5 -Seite 26, Zeile 2 Seite 36, Zeile 23-25 Seite 48, Zeile 18-30 Seite 55, Zeile 16-19 Clone CS752_3 (SEQ ID NO:16)	1,3,4, 6-9
DATABASE GENEMBL [Online] 8. August 1996 (1996-08-08) HILLIER ET AL.: "zc51b02.r1 Soares senescentr fibroblasts NbHSF Homo sapiens cDNA clone IMAGE:325803" XP002157596 Accession A037159	1-4,6,8
WO 99 43693 A (FLORENCE KIMBERLY; HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); ROSEN CRAIG A () 2. September 1999 (1999-09-02) Seite 27, Zeile 15 -Seite 29, Zeile 21 Seite 66 Seite 80, Zeile 32 -Seite 81, Zeile 31 SEQ ID NOs: 1,62,106	1-4,6-8
WO 99 03990 A (FLORENCE KIMBERLY A ;HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); FENG PING (US) 28. Januar 1999 (1999-01-28) Seite 24, Zeile 5-35 Seite 110, Zeile 12-22 gene 21 SEQ ID NOs: 31, 103	1-4,6,8,
WO 99 33873 A (ONO PHARMACEUTICAL CO; SHIBAYAMA SHIRO (JP); TADA HIDEAKI (JP); FU) 8. Juli 1999 (1999-07-08) -& EP 1 043 333 A (ONO PHARMACEUTICAL CO. LTD) 11. Oktober 2000 (2000-10-11) Absatz [0073] Absatz [0092] Absätze [0121]-[0124]	1-4,6,8,
WO 00 17222 A (ENDRESS GREGORY A ;HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); NI JIAN (US); R) 30. März 2000 (2000-03-30) Seite 71, Zeile 28 -Seite 75, Zeile 11 Seite 114, Zeile 11-13 Seite 178, Zeile 15-27 SEQ ID NOs:25,128	1-4,6,8,
	6. August 1998 (1998-08-06) Seite 14, Zeile 5 -Seite 15, Zeile 24 Seite 25, Zeile 5 -Seite 26, Zeile 2 Seite 36, Zeile 23-25 Seite 48, Zeile 18-30 Seite 55, Zeile 16-19 Clone CS752_3 (SEQ ID NO:16)  DATABASE GENEMBL [Online] 8. August 1996 (1996-08-08) HILLIER ET AL.: "zc51b02.rl Soares senescentr fibroblasts NbHSF Homo sapiens cDNA clone IMAGE:325803" XP002157596 Accession A037159  WO 99 43693 A (FLORENCE KIMBERLY; HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); ROSEN CRAIG A () 2. September 1999 (1999-09-02) Seite 27, Zeile 15 -Seite 29, Zeile 21 Seite 66 Seite 80, Zeile 32 -Seite 81, Zeile 31 SEQ ID NOs: 1,62,106  WO 99 03990 A (FLORENCE KIMBERLY A; HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); FENG PING (US) 28. Januar 1999 (1999-01-28) Seite 24, Zeile 5-35 Seite 110, Zeile 12-22 gene 21 SEQ ID NOs: 31, 103  WO 99 33873 A (ONO PHARMACEUTICAL CO ;SHIBAYAMA SHIRO (JP); TADA HIDEAKI (JP); FU) 8. Juli 1999 (1999-07-08) -& EP 1 043 333 A (ONO PHARMACEUTICAL CO. LTD) 11. Oktober 2000 (2000-10-11) Absatz [0073] Absatz [0092] Absätze [0121]-[0124]  WO 00 17222 A (ENDRESS GREGORY A; HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); NI JIAN (US); R) 30. März 2000 (2000-03-30) Seite 71, Zeile 28 -Seite 75, Zeile 11 Seite 178, Zeile 15-27



#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 00/00390

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1) Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt: Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Obwohl die Ansprüche 9-12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung. 2. X Ansprüche Nr. 5,13 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210 Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind. Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1) Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält: siehe Zusatzblatt Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. 1-4,6-12 Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er-Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt. Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

#### **WEITERE ANGABEN**

### PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-4, 6-12 (partiell)

Protein mit zwei Aspartatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Aspartatrest in einem Motiv X1GX2D liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv X3X4DX5 liegt, wobei X1, X2, X3 und X5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X1GX2D und X3X4DX5 in einer Transmembranregion liegen; welches die Sequenz PALX6YX7V aufweist, wobei X6 und X7 irgendeine Aminosäuren sind und die die Sequenz SEQ ID NO: 1 aufweist; Nukleinsäure kodierend für solches Protein, die die Sequenz SEQ ID NO: 9 aufweist; Antikörper gegen dem Protein; Verfahren zur Identifizierung von Inhibitoren des Protein; Arzneimittel oder Diagnostikmittel enthaltend das Protein, die Nukleinsäure oder einen Antikörper und ihre Verwendungen zur Diagnose oder Behandlung von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins oder mit einem gestörten Abbau von hydrophoben Signalpeptiden oder mit der Akkumulation von ungefalteten Proteinen im Endoplasmatischen Retikulum ursächlich verbunden sind, oder zur Beeinflussung der Presentation von hydrophoben Peptiden durch Histokompatibilität Komplex Moleküle; eine Zell-Linie, die das Protein der Erfindung oder die entsprechende Nukleinsäure nicht enthält.

2. Ansprüche: 1-4, 6-12 (partiell)

Wie 1, aber beschränkt auf ein Protein, das von der Polynukleotidsequenz SEQ ID NO:10 kodiert wird und das die Polypeptidsequenz SEQ ID NO: 2 enthält.

3. Ansprüche: 1-4, 6-12 (partiell)

Wie 1, aber beschränkt auf ein Protein, das von der Polynukleotidsequenz SEQ ID NO:11 kodiert wird und das die Polypeptidsequenz SEQ ID NO: 3 enthält.

4. Ansprüche: 1-4, 6-12 (partiell)

Wie 1, aber beschränkt auf ein Protein, das von der Polynukleotidsequenz SEQ ID NO:12 kodiert wird und das die Polypeptidsequenz SEQ ID NO: 4 enthält.

5. Ansprüche: 1-4, 6-12 (partiell)

Wie 1, aber beschränkt auf ein Protein, das von der

### **WEITERE ANGABEN**

### PCT/ISA/ 210

Polynukleotidsequenz SEQ ID NO:13 kodiert wird und das die Polypeptidsequenz SEQ ID NO: 5 enthält.

6. Ansprüche: 1-4, 6-12 (partiell)

Wie 1, aber beschränkt auf ein Protein, das von der Polynukleotidsequenz SEQ ID NO:14 kodiert wird und das die Polypeptidsequenz SEQ ID NO: 6 enthält.

7. Ansprüche: 1-4, 6-12 (partiell)

Wie 1, aber beschränkt auf ein Protein, das von der Polynukleotidsequenz SEQ ID NO:15 kodiert wird und das die Polypeptidsequenz SEQ ID NO: 7 enthält.

8. Ansprüche: 1-4, 6-12 (partiell)

Wie 1, aber beschränkt auf ein Protein, das von der Polynukleotidsequenz SEQ ID NO:16 kodiert wird und das die Polypeptidsequenz SEQ ID NO: 8 enthält.

9. Ansprüche: 1-4, 6-12 (partiell)

Wie 1, aber beschränkt auf ein Protein, das von der Polynukleotidsequenz SEQ ID NO:17 kodiert wird und das die Polypeptidsequenz SEQ ID NO: 18 enthält.

10. Ansprüche: 1-4, 6-12 (partiell)

Wie 1, aber beschränkt auf ein Protein, das von der Polynukleotidsequenz SEQ ID NO:20 kodiert wird und das die Polypeptidsequenz SEQ ID NO: 19 enthält. **WEITERE ANGABEN** 

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 5,13

Anspruch 5 bezieht sich auf einen Antagonisten/Inhibitor des Polypeptids ohne eine technische Beschreibung desselben anzugeben. Ausserdem sind solche Verbindungen auch in der Beschreibung nicht definiert. Folglich ist der Schutzbereich dieses Anspruchs undeutlich und unbestimmt und sein Gegenstand ist nicht ausreichend offenbart und gestüzt (Art. 6 PCT). Für solch einen rein spekulativen Anspruch, dessen Formulierung lediglich das zu erzielende Ergebnis beschreibt, konnte keine recherche durchgeführt werden.

Der geltende Patentanspruch 13 bezieht sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall sind die Patentansprüche nicht entsprechend gestützt und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf diesen Patentanspruch nicht gerichtet.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER CHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In pales Aktenzeichen
PCT/EP 00/00390

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9840404	Α	17-09-1998	AU EP	6546898 A 0970109 A	29-09-1998 12-01-2000
WO 9833916	Α	06-08-1998	US AU EP	5965397 A 6050898 A 1012273 A	12-10-1999 25-08-1998 28-06-2000
WO 9943693	A	02-09-1999	AU EP	2783899 A 1056760 A	15-09-1999 06-12-2000
WO 9903990	A	28-01-1999	AU EP AU EP WO	8404598 A 1027430 A 8571198 A 1012260 A 9903982 A	10-02-1999 16-08-2000 10-02-1999 28-06-2000 28-01-1999
WO 9933873	Α	08-07-1999	JP EP	11187882 A 1043333 A	13-07-1999 11-10-2000
WO 0017222	Α	30-03-2000	AU	5928899 A	10-04-2000